

MELDTE
LEGEMIDDELBIVIRKNINGER
I NORGE I 2010
HOS ELDRE OVER 70 ÅR

CECILIE ELISABETH DØNNUM
KULL H-06

OBLIGATORISK PROSJEKTOPPGAVE
MEDISIN, UNIVERSITETET I OSLO
SEPTEMBER 2011

INNHOLDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	3
1. INNLEDNING	4
1.1 Veiledere og bistand	4
1.2 Bakgrunn for oppgavevalg	4
1.3 Målet med oppgaven	4
1.4 Innhold i oppgaven	4
2. BAKGRUNN	4
2.1 Meldesystemet for bivirkninger	4
2.2 Generelt om legemiddelbivirkninger	6
2.3 Legemiddelbivirkninger hos eldre	7
2.4 Kvalitetsindikatorer for optimal forskrivningspraksis hos eldre	8
2.5 ATC-klassifikasjonssystemet	8
3. METODE	9
3.1 Godkjenninger	9
3.2 Innhenting av data	9
3.3 Datasikkerhet og personvern	10
3.4 Analyse av data	11
4. RESULTATER	11
4.1 Forekomst av bivirkninger hos eldre ≥ 70 år	11
4.2 Alder og kjønn	11
4.3 Fordeling av bivirkninger etter ATC-grupper	11
4.4 De hyppigst forekommende legemidlene og legemiddelgruppene	12
4.5 Bivirkningsmeldinger med død som utfall	12
4.6 Alvorlige bivirkningsmeldinger	13
4.7 Forløp og sluttresultat	13
4.8 Fordeling av bivirkninger etter system/organ/klasser (SOC)	14
4.9 Bivirkningsmeldinger som inneholder flere registrerte legemidler	15
4.10 Warfarin	15
4.11 NORGEP-kriteriene	15
4.12 Metformin	16
5. DISKUSJON	16
6. TABELLER	20
LITTERATURHENVISNINGER	27
VEDLEGG	28
Vedlegg 1 – NORGEP-kriteriene	28

SUMMARY

The main objective in this study is to describe adverse drug events for elderly patients ≥ 70 years, as they are registered in the national database of adverse drug events at the Norwegian Medicines Agency in 2010. In Norway, a relevance-validated list of drugs, drug dosages and drug combinations to be avoided in elderly (≥ 70 years) patients has been developed; the so-called Norwegian General Practice (NORGE) criteria.

As a secondary objective, I wanted to investigate the frequency of registered adverse drug events matching these criteria.

280 adverse drug events were registered for elderly ≥ 70 years in the national database during 2010. 63 % were regarded as serious adverse drug events, and 16 % had resulted in death. Warfarin is the drug registered with most adverse drug events, most of them described as cerebral bleedings. Regarding the NORGE criteria, I only found 6 hits in the database.

The spontaneous reporting system is believed to be hampered by a major underreporting. The results presented in the current study are therefore probably not representative of real-life medical practice, but comprise just a tip of the iceberg.

I suspect that the system used is more likely to detect acute traumatic events such as cerebral bleedings, but that it fails to identify minor, less serious and more prolonged adverse drug events.

I believe that better knowledge among health personnel, more focus and better time during the work day to handle adverse drug events would increase the degree of reporting and give us more knowledge on how to reduce adverse drug events in the elderly.

1. INNLEDNING

1.1 Veiledere og bistand

Dette er en obligatorisk prosjektoppgave i grunnstudiet i medisin. Prosjektet har blitt veiledet av førsteamanuensis Arne Fetveit og professor Jørund Straand, avdeling for allmennmedisin, institutt for helse og samfunn, Universitet i Oslo.

Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) Sør-Øst ved seniorrådgiver Randi Myhr og seniorrådgiver Kirsten Myhr har bistått ved spørsmål og bruk knyttet til den nasjonale databasen over legemiddelbivirkninger, og ved kontakten med Legemiddelverket. RELIS har hjulpet meg med opplæring og bruk av den nasjonale bivirkningsdatabasen, samt hjelp til å søke, finne og hente ut aktuelle data.

1.2 Bakgrunn for oppgavevalg

Bakgrunnen for valg av oppgave var at jeg ønsket å gjøre en studie innenfor fagfeltet allmennmedisin. Mine veiledere har vært med på å utvikle The Norwegian General Practice criteria (NORGEK-kriteriene) (1), som er en liste over 36 eksplisitte kriterier over farmakologisk u hensiktsmessige forskrivninger til eldre pasienter (≥ 70 år) i allmennpraksis (vedlegg 1). I samarbeid med veilederne kom jeg fram til at det kunne være spennende å se på hvilke bivirkninger som blir meldt inn for eldre, samt på omfanget av bivirkninger registrert for NORGEK-kriteriene.

1.3 Målet med oppgaven

Målet med denne oppgaven er å beskrive legemiddelbivirkninger hos eldre ≥ 70 år i Norge i 2010, slik de er registrert i den nasjonale databasen over legemiddelbivirkninger ved Legemiddelverket. Jeg har laget tabeller som visualiserer bivirkningsmeldinger hos eldre ≥ 70 år fordelt etter ATC-grupper, systemorganklasser samt for NORGEK-kriteriene (1).

Med hensyn til NORGEK-kriteriene, er det et mål å se på hvor mange bivirkningsmeldinger som faktisk er registrert for de ulike indikatorene.

1.4 Innhold i oppgaven

I denne oppgaven vil jeg først se på meldesystemet for bivirkninger, og jeg redegjør for hvilken database vi har tilgjengelig for å se på problemstillingen jeg har skissert med hensyn til bivirkninger hos pasienter ≥ 70 år. Deretter vil jeg drøfte hvordan legemiddelbivirkninger defineres, og jeg går spesielt inn på legemiddelbivirkninger hos eldre. Videre ser jeg på hvordan uheldig bruk av legemidler hos eldre kan kartlegges ved hjelp av et sett kvalitetsindikatorer (NORGEK-kriteriene). Jeg redegjør så for hvilken metode jeg har benyttet for å trekke ut og behandle data, og hvordan man behandler data på en anonym og sikker måte. Jeg tar også for meg hvilke godkjenninger og søknader som har vært nødvendige i forbindelse med planleggingen av prosjektoppgaven. Til slutt diskuterer jeg resultatene i denne studien.

2. BAKGRUNN

2.1 Meldesystemet for bivirkninger

I Norge brukes et spontanrapporteringssystem der forskrivere og annet helsepersonell melder om bivirkninger av legemidler. Helsepersonell kan melde bivirkninger ved å sende inn et bivirkningsmeldeskjema og/eller ved å sende inn utskrift av journal, epikrise eller brev.

Dersom en bivirkningsmelding inneholder personidentifiserende opplysninger som navn, personnummer eller adresse, må det innhentes samtykke fra pasienten eller nærmeste pårørende før innsending. Meldeskjemaet kan bestilles fra de enkelte RELIS eller fra Statens Legemiddelverk, og det kan også hentes fra deres nettsider. Skjemaet ligger også i enkelte journalsystemer. Bivirkningsmeldingene sendes til RELIS i den aktuelle regionen, som behandler meldingene på vegne av Statens Legemiddelverk (2).

Spontanrapporteringssystemet har ikke til hensikt å registrere alle bivirkninger som forekommer, og det er de nye og uventede samt de alvorlige bivirkningene Statens Legemiddelverk anser som viktige å rapportere (2).

For enkelte type bivirkninger er det en lovbestemt meldeplikt. Dette gjelder for dødelige og livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige og alvorlige følger samt bivirkninger som er nye eller uventede. I tillegg ønskes det rapporter om alle bivirkninger av nye legemidler, alle legemidler under særlig overvåking, problemer vedrørende seponering av legemidler og reaksjoner på grunn av overdosering eller feilbruk av reseptfrie medikamenter. I denne siste gruppen gjelder imidlertid ikke den lovbestemte meldeplikten (3). Legemiddelverket har en overvåkningsliste som setter fokus på spesielle problemstillinger der man særlig ønsker at bivirkningstilfeller meldes. Listen oppdateres jevnlig (2).

Fra 2007 ble også vaksinebivirkninger registrert i den nasjonale databasen, og Folkehelseinstituttet er ansvarlig for dette. Databasen inneholder også bivirkninger som legemiddelprodusentene har fanget opp. Disse årsaksklassifiseres ikke.

Fra 1.mars 2010 kan også pasientene selv rapportere bivirkninger. Det foregår elektronisk ved bruk av MinID. Pasientene kan melde fra om bivirkninger av legemidler og naturlegemidler som er godkjent i Norge. Ordningen er anonym, og den er ment som et supplement til meldinger fra helsepersonell (4). Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men årsaksklassifiseres ikke. Det antas at man over tid vil fange opp signaler om andre typer legemiddelrelaterte problemer gjennom denne ordningen enn gjennom meldinger fra helsepersonell (5).

Bivirkningsmeldingene blir vurdert av RELIS, som er en offentlig fullfinansiert tjeneste for helsepersonell i Norge. RELIS har fire sentre: RELIS Nord-Norge, RELIS Midt-Norge, RELIS Vest og RELIS Sør-Øst. RELIS bestod tidligere av fem sentre, men i løpet av 2010 ble RELIS Øst og RELIS Sør slått sammen til RELIS Sør-Øst som følge av sammenslåingen av Helse Sør og Øst. RELIS er bemannet med farmasøyter og leger, og er knyttet til de klinisk-farmakologiske miljøene ved universitetssykehusene. RELIS mottar og behandler meldinger på vegne av Statens Legemiddelverk, gir produsentuavhengig legemiddelinformasjon og svarer på spørsmål fra helsepersonell om legemidler og terapi, bivirkninger, interaksjoner, graviditet, amming m.m. (6).

Etter en vurdering av bivirkningsmeldingen gir RELIS en tilbakemelding til melder. Tilbakemelding blir imidlertid ikke gitt ved meldinger direkte fra pasienter eller ved meldinger fra industrien. Bivirkningsmeldingene systematiseres så i en nasjonal database ved Legemiddelverket. Hver melding registreres med et ID-nummer, og det registreres

informasjon avhengig av hvor mye opplysninger melderer gir. I meldingene i bivirkningsdatabasen ligger det bl.a. informasjon om hvilke legemidler som er registrert, dosering og tidsforløp, bivirkningsdiagnose, alvorlighetsgrad, kjønn, alder, sluttresultat, årsaksvurdering, relevant samtidig informasjon og tidligere medisinsk tilstand, tester og undersøkelser og tilbakemelding til melderer.

De norske bivirkningsrapportene videreformidles til den internasjonale databanken ved WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring i Uppsala, og alvorlige bivirkninger sendes også til den europeiske legemiddelmyndigheten EMA (3).

I 2010 ble det meldt flest bivirkninger for aldersgruppen 0-9 år. Dette har sannsynligvis sammenheng med et velfungerende system for rapportering av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Utenom barnegruppen, er det i aldersgruppen 50-59 år det meldes flest bivirkningstilfeller, tett fulgt av gruppene 40-49 år og 60-69 år. Totalt sett for alle aldersgrupper gjaldt 60 % av meldingene kvinner og 39 % menn (1 % ukjent) (5).

I 2010 ble det registrert totalt 2903 nye bivirkningsmeldinger i Norge for alle aldersgrupper. 127 meldinger rapporterte dødelig utfall. Antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) er den gruppen som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (37 %), hovedsakelig knyttet til behandling med warfarin. 51 % av det totale antallet meldinger gjaldt alvorlige bivirkninger (inkludert dødelige), og 49 % lite alvorlige bivirkninger. Meldinger knyttet til pandemivaksinen (influenza A (H1N1)) utgjorde som i 2009 en betydelig andel av materialet (12 % i 2010), da vaksineringsen pågikk frem til våren 2010. Meldinger direkte fra pasienter utgjorde i overkant av 7 % (5).

2.2 Generelt om legemiddelbivirkninger

En *legemiddelbivirkning* er en skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel som inntreffer ved doser som normalt brukes til mennesker med sikte på forebyggende behandling, diagnostikk av sykdom, behandling av sykdom eller for å gjenopprette, korrigere eller modifisere fysiologiske funksjoner. Reaksjoner forårsaket av doser utover de som vanligvis anbefales, faller utenfor bivirkningsdefinisjonen og regnes som *overdosering* (3).

En alvorlig legemiddelbivirkning er en bivirkning som er dødelig eller livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt (5).

Bivirkninger kan deles inn i 6 ulike typer (A-F) (3):

- Type A er forutsigbare, i hovedsak doseavhengige og kan forklares ut i fra legemidlets virkemekanisme.
- Type B er ikke forutsigbare, ofte doseuavhengige og så sjeldne at de ikke oppdages i preklinisk toksikologisk testing eller ved vanlig klinisk utprøving. Disse skyldes en økt følsomhet hos enkeltindivider ovenfor et legemiddel, et protein eller et annet stoff.
- Type C er bivirkninger som følge av langtidsbruk.
- Type D er senbivirkninger som kan manifestere seg etter langtidsbruk og etter at legemidlet er seponert.
- Type E er bivirkninger som følge av seponering.

- Type F er uventet terapivikt som vanligvis er doserelatert og ofte forårsaket av interaksjoner.

Når det gjelder årsaksforhold, klassifiseres bivirkninger som sikre, sannsynlige, mulige eller usannsynlige. En bivirkning regnes som sikker dersom reeksponering har gitt samme reaksjon og andre faktorer er utelukket. Ved dødsfall vurderes spesielt sannsynligheten for om legemidlet var helt eller delvis årsak til døden, eller om pasienten døde av en ikke legemiddelrelatert årsak (3).

2.3 Legemiddelbivirkninger hos eldre

Alder er sammen med genetiske faktorer, fysiologiske tilstander (f. eks graviditet), patologiske tilstander (f. eks lever- eller nyresykdom) og legemiddelinteraksjoner hovedårsaken til individuell variasjon i effekten av et legemiddel. Variabiliteten kan vise seg enten når et legemiddel gis til to ulike individer, eller når samme individ får et legemiddel ved ulike anledninger. Variabel respons på legemidler har sammenheng med farmakokinetikk, farmakodynamikk og idiosynkrasi (en type B bivirkning) (7).

Norsk medisinsk ordbok (8) definerer *farmakokinetikk* som læren om legemidlers opptak i kroppen, fordeling og binding i vev, biotransformasjon og utskilling; det vil si hva kroppen gjør med legemidlene. *Farmakodynamikk* defineres som læren og granskingen om legemidlers fysiologiske og biokjemiske virkning, og samsvaret mellom kjemisk sammensetning og virkning; det vil si hva legemidlene gjør med kroppen (8).

En mindre effektiv legemiddelmetabolisme og nedsatt nyrefunksjon er viktige årsaker til at alder påvirker måten legemidler virker på. Med noen unntak tenderer legemidler til å gi kraftigere og forlengede effekter hos eldre (7).

Nyrefunksjonen svekkes sakte fra omkring 20-års alder. Den er redusert med ca 25 % ved fylte 50 år og 50 % ved 75 år. Fallet i den glomerulære filtrasjonsraten (GFR) medfører en redusert rate av renal eliminering av legemidler. En bør være oppmerksom på at kreatininsyntese også reduseres hos eldre grunnet redusert muskelmasse. Serumkreatinin vil derfor dårlig reflektere kreatininclearance. Her er det imidlertid store individuelle forskjeller. Fysiologiske faktorer som for eksempel endrede kardiovaskulære reflekser er relativt vanlig hos eldre, og de vil påvirke legemidlers effekt. Hypotermi som eldre er spesielt disponert for, vil gi en markant reduksjon i elimineringen av mange legemidler. Med alderen finner det sted en gradvis økning av kroppens relative fettmengde, som medfører en endring i distribusjonsvolumet av legemidler. Det intracellulære væskevolumet reduseres med alderen. Konsekvensen av dette blir at fettløselige legemidler får et større distribusjonsvolum som gjør at utskillelsen forsinkes og virketiden forlenges. For vannløselige legemidler vil plasmakonsentrasjonen stige raskere mens virketiden reduseres. Potensialet for legemiddelinteraksjoner er også større hos eldre, da de gjerne bruker flere legemidler enn yngre voksne (7).

Samme plasmakonsentrasjon av et legemiddel kan gi ulik effekt hos eldre og yngre. Kroppens evne til å korrigere for overskytende effekter vil også reduseres med alderen. For eksempel fører antidiabetika lettere til hypoglykemi hos eldre (3).

Dokumentasjonsproblemer, kommunikasjonsproblemer, ferdighetsproblemer (for eksempel lammelse, leddgikt og tremor), overmedisinering, underdiagnostikk, non-compliance, interaksjoner og bivirkninger er andre problemer knyttet til legemiddelbruk hos eldre. Type A bivirkninger utgjør mer enn ni av ti bivirkninger hos eldre, og det er ofte kort avstand mellom dosen som fremkaller ønsket virkning og doser som gir bivirkninger. Ofte blir ikke bivirkninger diagnostisert fordi de mistolkes som plager som hører alderdommen til, for eksempel konstipasjon, diaré, inkontinens, slapphet, svimmelhet, redusert hukommelse og forvirring. Bivirkningene kan også manifestere seg som nye sykdommer eller som forverring av allerede eksisterende sykdom (9).

Alder er sammen med kjønn, røykevaner, alkoholinntak, hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon eller nyrefunksjon og genetiske faktorer eksempel på faktorer som er nært knyttet til interaksjonsrisikoen (10).

Legemiddelinteraksjoner defineres som *farmakodynamiske interaksjoner* hvor legemiddel A modifierer den farmakologiske effekten av legemiddel B uten å forandre dets konsentrasjon i kroppsvæsken, og *farmakokinetiske interaksjoner* hvor A forandrer den konsentrasjonen av B som når sitt virkested (7).

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell har utarbeidet en interaksjonsliste som gir en oversikt over dokumenterte interaksjoner (10).

2.4 Kvalitetsindikatorer for optimal forskrivningspraksis hos eldre

I en studie av S. Rognstad et. al fra 2009 (1) evalueres effekten av en skreddersydd kunnskaps-intervensjon rettet mot allmennpraktikere, med den hensikt å støtte implementering av en sikrere legemiddelforskrivningspraksis for eldre pasienter ≥ 70 år. Basert på tidligere forskning og gjennom aktiv refleksjon og diskusjoner basert på deres egen kliniske erfaring fra allmennpraksis, ble det utviklet et sett forskrivnings-kvalitetsindikatorer som var ment å skulle optimalisere forskrivningspraksis for eldre. Dette er NORGEP-kriteriene, som er en liste over 36 eksplisitte kriterier over farmakologisk uhensiktsmessige forskrivninger til eldre pasienter (≥ 70 år) i allmennpraksis (vedlegg 1).

2.5 ATC-klassifikasjonssystemet

Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC-systemet) representerer en videreføring av "Anatomisk klassifikasjon" utarbeidet av European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) og International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG). Videreutviklingen av systemet er utført ved Norsk Medisinaldepot (11).

Alle preparater markedsført i Norge gis i ATC-systemet et kodennummer bestående av inntil 5 ledd. 1. nivå angir anatomisk hovedgruppe, 2. nivå terapeutisk undergruppe, 3. nivå farmakologisk undergruppe, 4. nivå kjemisk undergruppe og 5. nivå angir kjemisk substans (11).

3. METODE

3.1 Godkjenninger

Før oppstart av denne studien ble det sendt en forespørsel og orientering til Legemiddelverket om tillatelse til å benytte den nasjonale bivirkningsdatabasen til dette studieformålet. De har ikke hatt noen innvendinger med hensyn til prosjektet.

I tillegg ble det sendt en søknad til Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK Sør-Øst) for gjennomføring av prosjektet, som ble innvilget.

3.2 Innhenting av data

Det ble først gjort et søk hvor en benyttet en rapportgenerator i bivirkningsdatabasen. Det ble søkt etter bivirkningsmeldinger mottatt mellom 1. januar og 31. desember 2010 for pasienter med alder ≥ 70 år. I rapportgeneratoren ble det gjort valg slik at meldingene skulle inneholde ID-nummer, mottakelsesdato på meldingen, alder, kjønn, sluttresultat, årsaksvurdering og legemiddelrolle. Dataene fra søket ble strukturert inn i en ny egenlagd tabell i Microsoft Office Excel.

Ved hjelp av ID-nummeret gikk jeg så inn i hver enkeltmelding i bivirkningsdatabasen, for manuelt å legge inn tilleggsinformasjon til den enkelte melding. I bivirkningsdatabasen brukte jeg da funksjonen søk; søk i bivirkningsmeldinger; inntasting av ID-nummer.

Resultatet av denne søkeprosessen ble en tabell med informasjon om ID-nummer og hvilke legemidler som var registrert i meldingen klassifisert som mistenkt, interagerende eller som andre legemidler pasienten bruker. Dosering, administrasjonsform, indikasjon, varighet av behandlingen, startdato, sluttdato og eventuelle tiltak iverksatt ble registrert for legemidlene klassifisert som mistenkt eller interagerende der slik informasjon var registrert. Jeg hentet også ut informasjon om bivirkningsdiagnose, startdato, sluttdato og varighet for bivirkningen, alvorlig (ja/nei), alvorlighetskriterier, kjønn, alder, sluttresultat og årsaksvurdering.

Ved nærmere ettersyn ble det oppdaget at antallet meldinger vi hadde fått treff på i vårt søk ved hjelp av rapportgeneratoren i bivirkningsdatabasen var lavere enn forventet antall meldinger hos eldre ≥ 70 år. På grunn av dette ble det gjort et tilleggssøk for å sikre at alle meldinger registrert i 2010 skulle komme med. I det nye søket brukte jeg et Excel-dokument utarbeidet av tidligere RELIS Øst som viste alle bivirkningsmeldinger registrert i 2010 av RELIS Øst. Alle meldinger på personer under 70 år ble først fjernet. I disse dataene var hver enkelt melding registrert med et løpenummer, ikke et ID-nummer tilsvarende det en finner for meldingen i bivirkningsdatabasen. RELIS har en håndskrevet bok over bivirkningsmeldingene i 2010, hvor en finner hvilket ID-nummer de enkelte løpenumrene for meldingene tilsvarer. Jeg benyttet denne boken til å finne ID-numrene, for slik å kunne kontrollere om jeg hadde registrert hver enkelt bivirkningsmelding. Meldingene som ikke tidligere hadde blitt registrert ved hjelp av søket i rapportgeneratoren i bivirkningsdatabasen, ble nå registrert og strukturert inn i tabellen. Som tidligere brukte jeg databasen til å hente ut tilleggsinformasjon for den enkelte melding.

For å forsikre meg om at jeg hadde fått med alle registrerte meldinger for eldre ≥ 70 år i 2010 fra de andre RELIS-sentrene, søkte jeg frem en totalliste over alle registrert bivirkningsmeldinger i 2010. Den nasjonale bivirkningsdatabasen ble benyttet til dette formål. Søkeresultatet ble kopiert over i Microsoft Office Excel. Her brukte jeg søkefunksjonen i Excel til å få frem alle meldinger fra RELIS Nord-Norge, RELIS Midt-Norge, RELIS Vest og tidligere RELIS Sør ved å benytte søkeordene RELISN, RELISM, RELISV og RELISS. Søkeordene gjenfinnes i ID-nummeret til den enkelte melding avhengig av hvilket senter som har registrert bivirkningsmeldingen. Jeg slettet duplikater og alle meldinger hvor personen var under 70 år. Resten av meldingene ble sjekket opp mot tabellen med de allerede registrerte meldingene fra forrige søk. Meldinger som ikke tidligere var registrert ble nå ført inn i tabellen. Som tidligere benyttet jeg ID-nummeret for å søke opp hver enkelt melding i bivirkningsdatabasen for registrering av tilleggsinformasjon.

Ved innhenting av data har jeg ikke tatt med firmameldinger, meldinger vedrørende vaksinebivirkninger, meldinger rapportert fra pasienten selv samt meldinger som er registrert uten fødselsdato eller alder. Enkelte meldinger i databasen ligger som duplikater, og jeg har manuelt slettet duplikater slik at hver enkelt melding bare er registrert en gang.

For legemidler klassifisert som mistenkte eller interagerende brukte jeg Felleskatalogen (11) for å registrere ATC-koder.

Den nasjonale bivirkningsdatabasen ble benyttet for å finne hvilke systemorganklasser de enkelte bivirkninger var klassifisert under. Jeg brukte da prosedyren søk; bivirkning på legemidler i en gitt ATC-kode fordelt på system-organ klasse; inntasting av ATC-kode + dato 20100101-20101231. ID-nummeret i søkeresultatet ble funnet igjen i tabellen, og systemorganklasser ble registrert for de enkelte bivirkningene.

3.3 Datasikkerhet og personvern

I den nasjonale bivirkningsdatabasen er dataene aidentifiserte. Hver enkelt melding er imidlertid knyttet til et ID-nummer, og dataene kan også inneholde opplysninger om fødselsdato, pasientens initialer, fylke eller sykehus og melder profesjon. Disse dataene ble ikke registrert for å sikre anonymisering av dataene som ble hentet ut av databasen.

Under arbeidet med innhenting av data fra bivirkningsdatabasen har jeg sittet på kontorene til RELIS Sør-Øst. Underveis i arbeidet har dataene blitt lagret hos RELIS, og ingen informasjon med aidentifiserte opplysninger har blitt tatt med ut av deres kontorlokaler. Først når prosessen med innhenting av data var ferdig og dataene var fullstendig anonymisert, ble en anonymisert versjon tatt med for analysing av dataene.

I tabellen over råmaterialet ble enkeltmeldingene ført opp med et løpenummer. RELIS Sør-Øst oppbevarer en koblingsnøkkel hvor en kan gjenfinne ID-nummer som tilsvarer løpenumrene. Dataene som ble benyttet videre i analysen var fullstendig anonymisert.

Jeg har undertegnet en taushetserklæring ved RELIS Sør-Øst.

3.4 Analyse av data

Resultatet av prosessen med innhenting av data ble en tabell i Microsoft Office Excel med de allerede nevnte opplysninger registrert for de enkelte meldingene.

Ut i fra råmateriale ble det satt opp tabeller ved hjelp av Microsoft Office Excel for å fremstille de innhentede dataene. I tabellene har jeg kun tatt med legemidler klassifisert som mistenkte eller interagerende i bivirkningsdatabasen, ikke legemidler klassifisert som andre legemidler pasienten bruker.

For NORGEP-kriteriene fant jeg ATC-koder for de enkelte legemidlene i Felleskatalogen (12) og i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (11). Ved å benytte søkefunksjonen i Excel, søkte jeg opp de enkelte ATC-kodene i tabellen over råmaterialet for å finne eventuelle treff på NORGEP-kriteriene.

Det ble også gjort et søk på metformin med tanke på å finne eventuelle treff på kombinasjoner med metformin og diuretika, ACE-hemmer, angiotensin II-antagonister eller NSAIDs. Jeg brukte da søkefunksjonen i Excel, og søkte i råmaterialet etter treff på metformin samt på ATC-koden til metformin.

I datamaterialet forelå en bivirkningsmelding hvor Nycopro ved treg mage var meldt som mistenkt legemiddel. Dette er et kosttilskudd som inneholder melkesyrebakterier, kostfibre og utvalgte bakteriestammer som skal stimulere tarmens naturlige bevegelser. Meldingen ble ekskludert, og er således ikke tatt med i tabellene og analysene.

4. RESULTATER

4.1 Forekomst av bivirkninger hos eldre ≥ 70 år

Det totale antallet bivirkningsmeldinger er på 280 meldinger. 247 meldinger har ett enkelt preparat som er meldt som mistenkt, mens 33 meldinger består av kombinasjoner av preparater som enten er meldt som mistenkte eller interagerende.

4.2 Alder og kjønn

Flest antall bivirkningsmeldinger finner en i aldersgruppen 70-74 år (28 %), tett fulgt av aldersgruppen 75-79 år (27,5 %). Deretter følger aldersgruppene 80-84 (21 %) og 85-89 (18 %), og nederst aldersgruppene 90-94 (5 %) og 95-99 (0,4 %) (Tabell 1).

Fordelingen mellom kjønnene totalt er 61 % kvinner og 39 % menn.

4.3 Fordeling av bivirkninger etter ATC-grupper

Når en ser på bivirkningsmeldinger fordelt etter ATC-grupper (Tabell 2), er det gruppe B – blod og bloddannende organer som stikker seg ut som gruppen med flest registrerte meldinger. 22 % av meldingene tilhører denne gruppen, og vitamin K-antagonister (warfarin) står for en stor andel av disse meldingene. Bivirkningene i ATC-gruppe B domineres av hjerneblødninger og død. Det rapporteres også om blødninger i andre organer, som for eksempel retroperitoneale blødninger og blødninger i gastrointestinaltraktus.

Hjerte og kretsløp (gruppe C), nervesystemet (gruppe N) og muskler og skjelett (gruppe M) står også for en forholdsvis stor andel av bivirkningsmeldingene med henholdsvis 16 %, 15 % og 14 % av det totale antallet meldinger (Tabell 2).

I ATC-gruppe C er det et vidt spekter av registrerte bivirkninger. Problemer i forhold til generisk bytte, elektrolyttforstyrrelser og forandringer i laboratorieverdier, artralgi og myalgi, svimmelhet, kvalme og oppkast og "hoven tunge" er av bivirkningene som rapporteres hyppigst. Disse bivirkningene er imidlertid ikke veldig dominerende i forhold til de resterende registrerte bivirkningene for gruppen.

I ATC-gruppe N rapporteres det også om mange ulike bivirkninger, og ingen spesielle bivirkninger peker seg ut. Det rapporteres imidlertid om blant annet blodtrykksforandringer, anafylaksi og bronkospasmer, forvirring og delir, bivirkninger fra gastrointestinaltraktus som kvalme, oppkast og diaré, ulcus og blødninger, elektrolyttforstyrrelser og søvnforstyrrelser.

I ATC-gruppe M er den hyppigst rapporterte bivirkningsdiagnosen duodenalt ulcus, og det rapporteres også om ulcus i ventrikkelen og øsofagus. Det er for øvrig registrert mange bivirkninger ellers fra gastrointestinaltraktus som hematemese, melena og andre blødninger, kvalme og oppkast. For bisfosfonater (M05B A) som tilhører denne ATC-gruppen, er det registrert mange rapporter om osteonekrose i kjeven, og det meldes også om frakturer. Det rapporteres for øvrig en del akutte bivirkninger i denne ATC-gruppen som hjerneblødning, akutt nyresvikt, bronkospasmer, anafylaksi og asystoli. Noen rapporter melder også om problemer knyttet til generisk bytte.

4.4 De hyppigst forekommende legemidlene og legemiddelgruppene

Warfarin (B01A A03; Marevan) er det legemidlet som er mistenkt i flest bivirkningsmeldinger. 50 meldinger går på warfarin alene eller i kombinasjon med andre legemidler. Av et totalantall på 280 meldinger, utgjør warfarin 18 % av meldingene. Alendronsyre (M05B A04; Alendronat og Fosamax) er også registrert forholdsvis mange ganger, og med 16 bivirkningsmeldinger utgjør alendronsyre 7 % av det totale antallet meldinger. Deretter følger simvastatin (C10A A01; Simvastatin og Zocor) med 3 % av bivirkningsmeldingene (Tabell 3).

Vitamin K-antagonister (B01A A03, warfarin), HMG-CoA-reduktasehemmere (C10A A, statiner), bisfosfonater (M05B A) og vannløselige nefrotrope lavosmolære røntgenkontrastmidler (V08A B; Omnipaque, Ultravist, Optiray, Visipaque og Iomeron) skiller seg ut som de legemiddelgruppene som har flest registrerte bivirkningsmeldinger når en ser på meldinger hvor kun ett enkelt preparat er meldt som mistenkt.

4.5 Bivirkningsmeldinger med død som utfall

46 bivirkningsmeldinger hadde død som utfall. Dette svarer til 16 % av det totale antallet bivirkningsmeldinger for eldre ≥ 70 år i 2010.

Warfarin (B01A A03) står for hovedtyngden av bivirkningsmeldinger som har resultert i død (Tabell 4). Warfarin alene utgjør 50 % av meldingene med død som utfall. I tillegg var det seks meldinger hvor warfarin hadde forårsaket død i kombinasjon med andre legemidler, to av disse i kombinasjon med enoksaparin (B01A B05; Klexane).

Alteplase (B01A D02; Actilyse) er registrert med tre dødsfall, og de øvrige legemidlene som er registrert som å ha resultert i død har kun forårsaket ett dødsfall hver.

4.6 Alvorlige bivirkningsmeldinger

Av de totalt 280 meldingene fant jeg at 176 meldinger var registrert som alvorlige (63 %), og 104 meldinger var registrert som ikke alvorlige (37 %).

Blant de alvorlige meldingene som er registrert med ett mistenkt legemiddel (ikke kombinasjoner), har 38 bivirkningsmeldinger (26 %) resultert i død, 23 (16 %) har vært livstruende, 74 (50 %) forårsaket eller forlenget sykehusopphold, 14 (10 %) medførte vedvarende uførhet eller nedsatt funksjonsevne og 20 (14 %) er registrert under annen medisinsk viktig hendelse. I sistnevnte kategori registreres blant annet potensielt alvorlige allergiske reaksjoner. En ser altså at 50 % av de alvorlige meldingene i denne gruppen har forårsaket eller forlenget sykehusopphold, mens 26 % har resultert i dødsfall.

Vitamin K-antagonister (warfarin) utgjør den største gruppen med 39 (16 %) meldinger totalt. 37 meldinger er registrert som alvorlige, og kun to meldinger er registrert som ikke alvorlige. 23 av de alvorlige meldingene oppgis å ha resultert i død (Tabell 5).

En alvorlig melding kan være registrert under flere alvorlighetskriterier. For eksempel er tre av de 23 meldingene for warfarin som oppgis å ha resultert i død, også registrert ved at de har forårsaket eller forlenget sykehusopphold. De tre meldingene vil dermed gi til sammen tre treff i kolonnen "resultert i død" samt tre treff under "andre alvorlige" (Tabell 5). Et annet eksempel er en bivirkningsmelding på warfarin som er oppgitt å ha vært livstruende, forårsaket eller forlenget sykehusopphold og medført vedvarende uførhet eller nedsatt funksjonsevne. Denne meldingen vil gi tre treff under kolonnen "andre alvorlige" (Tabell 5).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) er registrert med 15 bivirkningsmeldinger i denne gruppen (6 %), fem alvorlige og ti ikke alvorlige meldinger. Blant de alvorlige er det ingen meldinger som har resultert i død eller som har vært livstruende (Tabell 5).

Bisfosfonater er også registrert med 15 meldinger i denne gruppen (6 %). 13 meldinger er registrert som alvorlige og to som ikke alvorlige meldinger. Blant de alvorlige meldingene er det heller ikke her noen som har resultert i død eller som har vært livstruende (Tabell 5).

Vannløselige nefrotrope lavosmolære røntgenkontrastmidler er registrert med 14 meldinger (6 %), hvorav fem er registrert som alvorlige og ni som ikke alvorlige meldinger. Heller ikke i denne gruppen har noen meldinger resultert i død, men en bivirkningsmelding er registrert som å ha vært livstruende (Tabell 5).

4.7 Forløp og sluttresultat

Når det gjelder forløpet eller sluttresultatet av bivirkningsdiagnosene, viser resultatene at flest antall bivirkningsdiagnoser er registrert som å være restituert. I gruppen av meldinger hvor ett enkelt preparat er meldt som mistenkt, utgjør dette sluttresultatet 44 %. Slår en sammen denne prosentandelen med bivirkningsdiagnosene som er i bedring på meldetidspunktet, kommer en opp i en prosentandel på 62 %. 11 % av bivirkningsdiagnosene er restituert med ettervirkning eller ikke restituert ved meldetidspunktet, 14 % har dødelig utgang, mens 14 % har ukjent forløp.

Vitamin K-antagonister (warfarin) er den legemiddelgruppen med klart flest antall bivirkningsdiagnoser med dødelig utgang (Tabell 6). For warfarin er det totalt 39 meldinger som til sammen er rapportert med 66 bivirkninger. Følgelig vil tabellen vise 66 sluttresultater, ett sluttresultat for hver bivirkning (Tabell 6). I databasen står noen ganger død oppført som en egen bivirkning, og den vil naturlig nok gi treff under kolonnen "dødelig utgang". En bivirkningsmelding kan imidlertid inneholde andre bivirkninger enn død, f. eks hjerneblødning, som vil være oppført med dødelig utgang dersom pasienten døde. Et eksempel som viser hvordan databasen er strukturert, er en bivirkningsmelding på warfarin som er rapportert med bivirkningene cerebral iskemi, hjernestammeblødning og død. Disse tre bivirkningene er alle oppført med sluttresultatet dødelig utgang, og følgelig vil denne ene bivirkningsmeldingen gi tre treff under sluttresultatet "dødelig utgang" (Tabell 6). Det er ikke alltid død står oppført som en egen bivirkning selv om hendelsen har vært fatal. Meldingen vil likevel være oppført som alvorlig og under alvorlighetskriteriet "resultert i død" (Tabell 5). Et eksempel på dette er en bivirkningsmelding vedrørende warfarin, hvor den rapporterte bivirkningen er intracerebral blødning. Selve bivirkningen er registrert med sluttresultatet "dødelig utgang" da pasienten døde, og meldingen er registrert under alvorlighetskriteriet "resultert i død". Potensielt kunne denne melding være rapportert med 2 bivirkninger; intracerebral blødning og død. Meldingen ville i så tilfelle ha gitt to treff under sluttresultatet "dødelig utgang" (Tabell 6) i tillegg til ett treff under alvorlighetskriteriet "resultert i død" (Tabell 5). Databasen skiller altså mellom sluttresultatet av hver enkelt bivirkning og alvorlighetskriterier for hver bivirkningsmelding. Det forklarer at det for warfarin er 23 meldinger som har resultert i død (Tabell 5), mens disse 23 meldingene har totalt 46 bivirkninger som hver og en er oppført med sluttresultatet dødelig utgang (Tabell 6).

For HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) er den største andelen av bivirkningsdiagnosene registrert som å være restituert eller i bedring. Ingen av bivirkningene i denne gruppen har dødelig utgang (Tabell 6).

Når det gjelder bisfosfonater, er litt over halvparten av bivirkningene restituert eller i bedring. De resterende bivirkningene er alle bortsett fra en registrert som å være restituert med ettervirkning eller ikke restituert ved meldetidspunktet. Heller ikke i denne legemiddelgruppen har noen bivirkninger dødelig utgang (Tabell 6).

For vannløselige nefrotrope lavosmolære røntgenkontrastmidler er de fleste bivirkningene registrert som restituerte eller i bedring. De resterende bivirkningene har ukjent forløp (Tabell 6).

4.8 Fordeling av bivirkninger etter system/organ/klasser (SOC)

Når det gjelder fordelingen av bivirkninger etter systemorganklasser, utgjør generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, nevrologiske sykdommer og gastrointestinale sykdommer de tre største gruppene med henholdsvis 21 %, 17 % og 17 % av det totale antallet bivirkninger (Tabell 7).

Vitamin K-antagonister (warfarin) har flest bivirkninger innenfor systemorganklassen nevrologiske sykdommer. Innenfor gruppen med ett enkelt preparat som mistenkt, utgjør disse bivirkningene 52 % av det totale antallet bivirkninger for Vitamin K-antagonister (warfarin) (Tabell 8).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) og bisfosfonater har flest bivirkninger registrert i systemorganklassen sykdommer i muskler, bindevev og skjelett. Innenfor gruppen med ett enkelt preparat meldt som mistenkt, utgjør dette henholdsvis 24 % og 39 % av det totale antallet bivirkninger for legemidlene (Tabell 8).

Vannløselige nefrotrope lavosmolære røntgenkontrastmidler har flest antall bivirkninger registrert under systemorganklassen hud- og underhudssykdommer. 32 % av det totale antallet bivirkninger for legemiddelgruppen er registrert i denne systemorganklassen (Tabell 8).

4.9 Bivirkningsmeldinger som inneholder flere registrerte legemidler

33 bivirkningsmeldinger inneholder flere registrerte preparater. De er enten registrert som mistenkte eller som interagerende. Warfarin dominerer også denne gruppen av bivirkningsmeldinger. I 11 av de 33 meldingene er warfarin registrert enten som mistenkt eller som interagerende i kombinasjon med andre legemidler. Warfarin i kombinasjon med andre antitrombotiske midler eller i kombinasjon med antibiotika utgjør omtrent halvparten av disse meldingene. Ytterligere 3 av meldingene har blodplatehemmere som et av de registrerte legemidlene, og til sammen utgjør dermed antitrombotiske midler 42 % av meldingene.

Når det gjelder meldinger med kombinasjoner av legemidler viser det seg at de fleste bivirkningsmeldingene er alvorlige meldinger. 29 meldinger er registrert som alvorlige, og kun fire meldinger er registrert som ikke alvorlige. Blant de alvorlige meldingene er åtte meldinger registrert som å ha resultert i død, mens fire meldinger har vært livstruende.

For de 33 bivirkningsmeldingene med kombinasjoner av legemidler er det registrert totalt 68 bivirkninger, og systemorganklassen gastrointestinale sykdommer utgjør den største gruppen av bivirkninger med 29 % av det totale antallet. Deretter følger generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet med 15 % og nevrologiske sykdommer med 12 %.

Når det gjelder klassifiseringen av bivirkninger med hensyn til forløp og sluttresultat, er de fleste bivirkningene restituert eller i bedring ved meldetidspunktet. 54 % av bivirkningene er registrert med dette sluttresultatet. 31 % av bivirkningene er registrert med dødelig utgang, og 13 % av bivirkningene er klassifisert som å være ikke restituert ved meldetidspunktet.

4.10 Warfarin

Warfarin er som tidligere nevnt det legemidlet som forekommer flest ganger, og legemidlet står for 18 % av det totale antallet meldinger. 58 % av meldingene med warfarin er registrert som å ha resultert i død, og hjerneblødning er den dominerende dødsårsaken. I meldingene med warfarin er 58 % menn og 42 % kvinner.

4.11 NORGEP-kriteriene

Søket i databasen på de 36 NORGEP-kriteriene ga få treff, og kun seks bivirkningsmeldinger faller inn under kriteriene. Søket gav ett treff på diazepam (kriterium 9), to treff på warfarin kombinert med NSAID (kriterium 22), to treff på NSAID kombinert med glukokortikoid (kriterium 28) og ett treff på samtidig forskrivning av tre benzodiazepin-preparater (kriterium 36) (Tabell 9).

4.12 Metformin

Søket i databasen etter kombinasjoner med metformin og diuretika, ACE-hemmer, angiotensin II-antagonister eller NSAIDs ga ingen treff.

5. DISKUSJON

Resultatene viser at hovedvekten av bivirkningene som ble meldt for eldre i 2010 var alvorlige, og at hele 16 % hadde død som utfall. Warfarin peker seg ut som det legemiddelet som forekommer i flest antall bivirkningsrapporter, da med hjerneblødning som den hyppigst forekommende bivirkningen. Alendronsyre er det legemiddelet som mistenkes i nest flest bivirkningsmeldinger, og dette skyldes trolig et prosjekt ved Tannlegehøyskolen der alle osteonekrosebivirkninger av bisfosfonater registreres.

En studie utført ved indremedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus i perioden 1993-1995 (13), viste at av totalt 732 sykehusdødsfall kunne 18,2 % (133 pasienter) klassifiseres som direkte eller indirekte forårsaket av et eller flere legemidler. Pasientene som fikk fatale bivirkninger var kjennetegnet ved at de var blant de eldste, hadde mange sykdommer og brukte flere legemidler.

Selv om de data jeg har gjort det vanskelig å konkludere, tror jeg at mine funn kan peke mot to viktige forhold. For det første at helsepersonell underrapporterer bivirkninger hos sine pasienter, og for det andre at de bivirkningene som rapporteres hovedsakelig er de akutte og dramatiske bivirkningene med dødelig utgang, mens de mindre alvorlige eller ikke erkjente bivirkningene ikke meldes.

Bivirkning av warfarin, som utgjør de fleste bivirkningsmeldinger, kan være lett å identifisere. Hjerneblødning er en akutt traumatisk hendelse, og blant helsepersonell er dette en velkjent bivirkning av legemiddelet. Siden bivirkningen er alvorlig er den også meldepliktig, og dette gjenspeiles i de mange bivirkningsrapportene på warfarin.

Andre funn som underbygger denne skjevheten til å rapportere alvorlige fremfor mindre alvorlige bivirkninger, er våre funn om at 16 % av bivirkningene førte til død og at 63 % er registrert som alvorlige. Det er grunn til å tro at disse tallene ikke gjenspeiler det reelle bildet av eldre og legemiddelbivirkninger, og at prosentandelene sannsynligvis burde vært langt lavere ved at flere mindre alvorlige bivirkninger ble rapportert. En stor del av underrapporteringen av mindre alvorlige bivirkninger kan trolig forklares av målsettingen og hensikten med spontanrapporteringssystemet, som er å fange opp alvorlige, nye og uventede bivirkninger. Det er grunn til å tro at spontanrapporteringssystemet fungerer godt for bivirkninger av legemidler som er velkjente eller akutte som for eksempel bivirkninger av warfarin. For bivirkninger av legemidler som bygger seg opp over tid, som er mindre kjente eller som ansees som mindre alvorlige fungerer kanskje ikke rapporteringssystemet like godt. En stor del av bivirkninger hos eldre tilhører trolig denne siste gruppen.

I vår studie ser vi at rapporteringsgraden av bivirkninger faller med pasientens alder. Verken bruken av legemidler, farmakokinetikk eller farmakodynamikk skulle tilsa et slikt fall. Det er kanskje mer sannsynlig at dette fenomenet skyldes en høyere grad av underrapportering, og at bivirkninger mistolkes av legen eller pasienten selv som "plager som hører alderdommen til", nyoppstått sykdom eller forverring av allerede eksisterende sykdom. Det er mulig at

dette gjør seg mer gjeldende ettersom pasientens alder stiger, og at dette kan forklare at rapporteringsgraden av bivirkninger faller med alderen. En medvirkende forklaringsfaktor kan være at færre pasienter vil tilhøre de ulike aldersgruppene ettersom alderen stiger, som en naturlig følge av aldersbetinget sykdom og død. Dette vil sannsynligvis forklare en del av den synkende rapporteringsgraden ved stigende alder.

Polyfarmasi er en fellesnevner for mange av legemiddelproblemene hos eldre. Norsk medisinsk ordbok (8) definerer polyfarmasi som bruk av mange legemidler samtidig. Polyfarmasi er et problem fordi det medfører dårlig pasientforståelse av egen medikasjon, dårlig compliance, forskrivningsfeil, legemiddelinteraksjoner, bivirkninger, uhensiktsmessig forskrivningspraksis og økte kostnader. Fastlegen bør i denne sammenheng ha en aktiv rolle når det gjelder å ha en oppdatert oversikt over pasientens totalmedikasjon, samt å inneha ansvaret med hensyn til å følge opp legemiddelbehandling. Totalmedikasjonen bør gjennomgås minst en gang i året. God kommunikasjon til pasienten omkring indikasjon, dosering, administrasjon og aktuelle forsiktighetsregler er viktig, og ved en eventuell seponering av legemidler bør pasienten følges nøye opp (9).

En svakhet ved vårt datamateriale er den usikkerhet det er rundt hvor representative resultatene er for eldre ≥ 70 år. Siden databasen er basert på et spontanrapporteringssystem hvor kun særlig alvorlige samt nye og uventede bivirkninger er meldepliktige, vil mange legemiddelbivirkninger ikke være rapportert inn til systemet. Spontanrapporteringssystemet er avhengig av frivillighet, og at helsepersonell tar ansvar og melder fra om de mistenkte bivirkningene de faktisk fanger opp. Det er grunn til å tro at det foregår en stor grad av underrapportering. I dag er det kun leger og tannleger som har meldeplikt. Kanskje en involvering av flere yrkesgrupper, som for eksempel sykepleiere og kliniske farmasøyter, hadde bidratt til en høyere rapporteringsfrekvens.

I en studie av B. Bégaud et. al fra 2002 ble det sett på omfanget av underrapportering av alvorlige bivirkninger i Frankrike. Forfatterne brukte data fra tre selekterte studier. Studiene tok for seg hvor mange sykehusinnleggelser grunnet alvorlige bivirkninger som forekom i definerte områder, samt hvor mange spontanmeldinger om bivirkninger som var registrert hos det franske overvåkingssystemet for bivirkninger i de samme områdene. De tre studiene estimerte spontanrapporteringsfrekvensen av alvorlige bivirkninger til å være henholdsvis 5,26 % (95 % CI, 3,08 % - 9,88 %), 4,16 % (95 % CI, 2,42 % - 13,56 %) og 4,75 % (95 % CI, 3,49 % - 7,47 %). Forfatterne konkluderte med at ved frivillig spontanrapportering, selv i vel utviklede desentraliserte systemer, regner man med at i underkant av 5 % av alvorlige bivirkninger meldes (14).

Statens Legemiddelverk skriver i sin bivirkningsrapport for 2010 at et velfungerende spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3-0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år. Alle helseregionene ligger i 2010 godt over dette området, og i så måte er det mulig at systemet fungerer godt ut i fra hvilke målsettinger det har (5).

Det er også et viktig poeng at jeg i denne oppgaven kun har tatt for meg bivirkninger registrert for eldre i 2010. Det er mulig at resultatene hadde gitt et annerledes og mer riktig bilde dersom materialet hadde vært større.

En kan tenke seg at en del av bivirkningene hos eldre oppfattes av helsepersonell og av individet selv som mindre alvorlige og av lettere art. Flertallet av disse bivirkningene vil kanskje ikke bli meldt, og de vil derfor ikke fanges opp av systemet. Som tidligere nevnt er det heller ikke et mål at spontanrapporteringssystemet skal fange opp alle bivirkninger som forekommer.

Andre årsaker til underrapportering kan være at den enkelte lege (eller annet helsepersonell) som står overfor pasienten har manglende kunnskaper om pasientens totale sykdomsbilde og hvilke legemidler pasienten bruker. For eksempel vil det for sykehusleger i mange situasjoner være vanskelig å skaffe seg en oversikt over pasientens totale legemiddelbruk. Dette vil igjen gjøre det vanskelig å fange opp og kunne melde mistenkte bivirkninger.

Arbeidspress kan også være årsak til at mange bivirkninger ikke meldes. I en stressende hverdag kan en enkelt tenke seg at bivirkninger som ikke ansees som særdeles alvorlige eller uventede ikke blir meldt. Kanskje frykten for negative konsekvenser for den enkelte helsearbeider ved å melde mulige feilbehandlinger også medfører en underrapportering av bivirkninger.

Det er også mulig at manglende kunnskap blant helsepersonell om mulige bivirkninger og om legemiddelinteraksjoner bidrar til en lav rapporteringsgrad. RELIS understreker på sine nettsider (15) at de ønsker at flere interaksjoner meldes som bivirkninger, og også mistenkte interaksjoner som har gitt endring i laboratorieverdier. Det er grunn til å tro at en del leger ikke er klar over at de kan melde bivirkninger kun ved mistanke, og at de derfor unnlater å melde hvis de ikke er helt sikre på om de står overfor en bivirkning. En del helsepersonell vil kanskje unnlate å melde en bivirkning dersom de ikke finner igjen bivirkningen i oppslagsverk som for eksempel Felleskatalogen. Dersom bivirkningen ikke anerkjennes vil legemiddelet mest sannsynlig heller ikke bli seponert, og dette medfører en særdeles ugunstig situasjon for pasienten.

Et annet moment vedrørende årsaker til underrapportering, er at bivirkningsmeldingene i dag sendes per post. Ved å bygge ut mulighetene til elektronisk rapportering, ville en trolig bidra til at rapporteringsfrekvensen ble høyere. Elektronisk rapportering er per i dag ikke mulig på grunn av journalsystemene og krav til kryptering før oversendelse.

Når det gjelder NORGEP-kriteriene, viste resultatene at det var veldig få treff på bivirkningsrapporter som tilfredsstilte kriteriene. Under analysen av materialet ble det kun tatt med legemidler som var meldt som mistenkte eller interagerende med hensyn til bivirkning(e). Det er grunn til å tro at en ville fått flere treff på NORGEP-kriteriene dersom en hadde lagt til legemidlene som i meldingene er klassifisert som andre legemidler pasienten står på. Etter en vurdering valgte en ikke å ta med den sistnevnte gruppen av legemidler i analysen. I databasen er det stor variasjon i hvor mye informasjon melder tar med i sin bivirkningsmelding, og det er ikke alltid meldingen inneholder informasjon om andre legemidler pasienten bruker enn de mistenkte. Da disse legemidlene i utgangspunktet heller ikke ble ansett for å være mistenkte med hensyn til den aktuelle bivirkningen, ble det ikke ansett som riktig å ta med disse dataene i analysen. Med hensyn til NORGEP-kriteriene, er det grunn til å tro at resultatene ikke gjenspeiler de bivirkningene som faktisk

forekommer hos eldre. En ville forvente flere bivirkningstilfeller hos eldre som bruker legemidler som faller inn under de eksplisitte kriteriene. En mulig forklaring på få treff blant NORGEP-kriteriene er at disse gir bivirkninger som er vanskelig å skille fra "normale" aldersplager, og/eller at bivirkningene er u dramatiske og dermed ikke "verdt" å melde.

Resultatene fra studien viste at det var ingen treff i databasen på mistenkte bivirkninger som en følge av interaksjoner mellom metformin og diuretika, ACE-hemmer, angiotensin II-antagonister eller NSAIDs. Det kan være at bivirkninger som en følge av interaksjoner mellom disse legemidlene er mindre påaktet, og at de muligens blir tolket som aldersbetinget nyresvikt hos pasienten.

Det er viktig å understreke at målet med spontanrapporteringssystemet ikke er å fange opp alle bivirkninger, men å fange opp signaler. Det er derfor Statens Legemiddelverk presiserer at det er de nye og uventede samt de alvorlige bivirkningene som er viktigst å fange opp. I så måte er det mulig at rapporteringssystemet ikke skal ha maksimal representativitet som mål. Likevel kan resultatene i denne studien tyde på at representativiteten er usikker for alle typer av meldinger som når systemet. Med hensyn til bivirkninger hos eldre er det trolig et forbedringspotensiale for dette systemet. Et viktig moment ville kanskje være å forbedre kunnskapen blant helsepersonell om bivirkninger og interaksjoner av legemidler. Dette vil være spesielt aktuelt hos eldre, som ofte har et komplisert sykdomsbilde og som gjerne bruker mange legemidler som medfører en høyere risiko for interaksjoner. NORGEP-kriteriene kan være et viktig verktøy for å få til en sikrere forskrivningspraksis og færre uønskede bivirkninger hos eldre. En høyere grad av rapportering av bivirkninger vil kunne føre til bedre kunnskap og muligheter for videre forbedringer. Dersom også flere mindre alvorlige bivirkninger ble fanget opp av systemet, ville dette trolig ført til et mer helhetlig og riktig bilde med tanke på hvilke utfordringer en står ovenfor når det gjelder eldre og bivirkninger. Det er viktig med fokus blant helsepersonell på mulige bivirkninger og interaksjoner, samt på viktigheten av at bivirkninger meldes. For å få til dette tror jeg det er viktig at helsepersonell får tid og rom i en hektisk arbeidshverdag til å kunne fokusere på disse oppgavene.

6. TABELLER

Tabell 1 Alders- og kjønnsfordeling for eldre ≥ 70 år på meldinger i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Alder	Antall		
	Menn	Kvinner	Totalt
70-74	31	48	79
75-79	34	43	77
80-84	23	37	60
85-89	17	32	49
90-94	5	9	14
95-99	0	1	1
Sum	110	170	280

Tabell 2 Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

ATC-gruppe	Antall meldinger	%
B - Blod og bloddannende organer	71	22
C - Hjerte og kretsløp	53	16
N - Nervesystemet	49	15
M - Muskler og skjelett	45	14
J - Antiinfektiva til systemisk bruk	27	8
L - Antineoplastiske og immunmodulerende midler	19	6
V - Varia	18	6
A - Fordøyelsesorganer og stoffskifte	14	4
R - Respirasjonsorganer	8	2
S - Sanseorganer	6	2
H - Hormoner til systemisk bruk, ekskl. kjønns hormoner og insulin	6	2
G - Urogenitalsystem og kjønns hormoner	5	2
D - Dermatologiske midler	3	1
P - Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler	0	0
SUM	324	100

Tabellen inneholder alle bivirkningsmeldinger, både fra meldinger med ett enkelt legemiddel og fra meldinger med legemidler i kombinasjoner. Fordi noen meldinger inneholder flere mistenkte legemidler, blir summen i tabellen høyere enn antall meldinger.

Tabell 3 Legemidlene som forekommer i flest antall bivirkningsmeldinger for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Legemiddel	Antall meldinger
Warfarin	50
Alendronsyre	16
Simvastatin	9
lomeprol	7
Acetylsalisylsyre	6
Losartan	6
Atorvastatin	6
Diklofenak	6
Rivastigmin	5
Klopidogrel	5
Losartan og diuretika	5
Ibuprofen	5
Sum	126

Under antall meldinger fremkommer både bivirkningsmeldinger der legemidlet alene har gitt opphav til en melding, samt bivirkningsmeldinger hvor legemidlet foreligger i kombinasjon med andre legemidler. Tabellen viser alle legemidler som er registrert i 5 eller flere bivirkningsmeldinger.

Tabell 4 Legemidlene som har forårsaket flest dødsfall, registrert i meldinger for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Legemiddel / Legemiddelkombinasjoner	Antall meldinger totalt	Resultert i død	Livstruende	Andre alvorlige	Ikke alvorlige
Warfarin	39	23	8	17	2
Alteplase	4	3	1	1	0
Warfarin / Enoksaparin	2	2	0	0	0
Sum	45	28	9	18	2

Meldinger som har resultert i død, vært livstruende og de andre alvorlige utgjør til sammen gruppen alvorlige meldinger. Med andre alvorlige menes bivirkninger som har forårsaket eller forlenget et sykehusopphold, bivirkninger som har medført vedvarende uførhet eller nedsatt funksjonsevne samt bivirkninger som har ført til andre medisinsk viktige hendelser. En alvorlig bivirkningsmelding kan være registrert under flere av disse alvorlighetskriteriene, og summen er derfor høyere enn antall meldinger totalt.

Tabell 5 Fordelingen mellom lite alvorlige og alvorlige bivirkningsmeldinger for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Legemiddelgruppe	Antall meldinger	Resultert i død	Andre alvorlige	Ikke alvorlige
Vitamin K-antagonister (warfarin)	39	23	25	2
HMG-CoA-reduktasehemmere	15	0	5	10
Bisfosfonater	15	0	15	2
Vannløselige, nefrotrope, lavosmolære røntgenkontrastmidler	14	0	5	9
Hemmere av blodplateaggregasjon ¹	8	1	2	6
Angiotensin II-antagonister, usammensatte	8	0	0	8
Protonpumpehemmere	6	0	2	4
Eddiksyrederivater og lignende substanser ²	6	0	5	2
Antikolinesteraser ³	6	0	4	2
Angiotensin II-antagonister og diuretika	5	0	2	3
Penicilliner med utvidet spekter	5	1	2	2
Taksaner	5	1	3	1
Andre immunsuppressiver	5	1	3	1
Enzymer ⁴	4	3	2	0
Antiarytmika, klasse III	4	0	4	0
Betablokkere, selektive	4	0	0	4
ACE-hemmere, usammensatte	4	0	1	3
Nitrofuranderivater ⁵	4	0	4	1
Propionsyrederivater ²	4	0	5	0
Sum	161	30	89	60

¹ Ekskl. Heparin, ² Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, ³ Midler mot demens,

⁴ Antitrombotiske midler, ⁵ Antibakterielle midler til systemisk bruk.

Tabellen viser meldinger hvor kun ett enkelt legemiddel utgjør meldingen, og alle legemiddelgrupper med 4 eller flere meldinger er tatt med. Med andre alvorlige menes bivirkninger som har vært livstruende, forårsaket eller forlenget sykehusopphold, medført vedvarende uførhet eller nedsatt funksjonsevne samt bivirkninger som har ført til andre medisinsk viktige hendelser. En alvorlig melding kan være registrert under flere av disse alvorlighetskriteriene, og summen er derfor høyere enn antall meldinger totalt.

Tabell 6 Forløp/sluttresultat av hver bivirkning slik de er registrert for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Legemiddelgruppe	Antall meldinger	Antall bivirkninger			
		Restituert eller i bedring	Restituert med ettervirkning eller ikke restituert ved meldetidspunkt	Dødelig utgang	Ukjent
Vitamin K-antagonister (warfarin)	39	8	8	46	4
HMG-CoA-reduktasehemmere	15	19	6	0	4
Bisfosfonater	15	13	9	0	1
Vannløselige, nefrotrope, lavosmolære røntgenkontrastmidler	14	18	0	0	10
Hemmere av blodplateaggregasjon ¹	8	9	2	1	4
Angiotensin II-antagonister, usammensatte	8	15	2	0	5
Protonpumpehemmere	6	7	1	0	5
Eddiksyrederivater og lignende substanser ²	6	12	0	0	5
Antikolinesteraser ³	6	13	0	0	0
Angiotensin II-antagonister og diuretika	5	7	1	0	0
Penicilliner med utvidet spekter	5	12	0	3	0
Taksaner	5	13	0	2	0
Andre immunsuppressiver	5	7	0	2	0
Enzymer ⁴	4	4	0	5	0
Antiarytmika, klasse III	4	3	0	0	2
Betablokkere, selektive	4	2	3	0	2
ACE-hemmere, usammensatte	4	15	0	0	0
Nitrofuranderivater ⁵	4	12	0	0	0
Propionsyrederivater ²	4	5	0	0	0
Sum	161	194	32	59	42

¹ Ekskl. Heparin, ² Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, ³ Midler mot demens,

⁴ Antitrombotiske midler, ⁵ Antibakterielle midler til systemisk bruk.

Tabellen viser meldinger hvor kun ett enkelt legemiddel utgjør meldingen, og alle legemiddelgrupper med 4 eller flere meldinger er tatt med. En bivirkningsmelding kan inneholde flere bivirkningsdiagnoser, og summen av antall bivirkninger er derfor høyere enn antall meldinger totalt.

Tabell 7 Fordeling av bivirkninger etter systemorganklasser slik de er registrert for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Systemorganklasse	Antall bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	123	21
Nevrologiske sykdommer	98	17
Gastrointestinale sykdommer	98	17
Hud- og underhudssykdommer	55	9
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	35	6
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	33	6
Psykiatriske lidelser	19	3
Undersøkelser	18	3
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	16	3
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	16	3
Karsykdommer	15	3
Skader og forgiftninger	12	2
Hjertesykdommer	11	2
Forstyrrelser i immunsystemet	10	2
Sykdommer i nyre og urinveier	9	2
Sykdommer i lever og galleveier	5	1
Øyesykdommer	5	1
Infeksiøse og parasittære sykdommer	4	1
Sosiale forhold	2	0
Godartede og ondartede svulster	2	0
Endokrine sykdommer	1	0
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	1	0
Kirurgiske og medisinske metoder	0	0
Sykdommer i øre og labyrint	0	0
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	0	0
Medfødte og familiære genetiske forhold	0	0
Sum	588	102

Tabellen gir en totaloversikt over bivirkninger fordelt etter systemorganklasser. Både meldinger med ett enkelt legemiddel registrert, samt meldinger med kombinasjoner av legemidler er tatt med.

Tabell 8 Systemorganklassen(e) med flest registrerte bivirkninger for legemiddelgruppene med flest antall bivirkningsmeldinger, slik de er registrert for eldre ≥ 70 år i den nasjonale bivirkningsdatabasen i 2010

Legemiddelgruppe	Antall meldinger	Systemorganklassen(e) med flest bivirkninger (n=)
Vitamin K-antagonister (warfarin)	39	Nevrologiske sykdommer (34)
HMG-CoA-reduktasehemmere	15	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett (7)
Bisfosfonater	15	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett (9)
Vannløselige, nefrotrope, lavosmolære røntgenkontrastmidler	14	Hud-og underhudssykdommer (9)
Hemmere av blodplateaggregasjon ¹	8	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (6)
Angiotensin II-antagonister, usammensatte	8	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (8)
Protonpumpehemmere	6	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (5)
Eddiksyrederivater og lignende substanser ²	6	Nevrologiske sykdommer (6) og gastrointestinale sykdommer (6)
Antikolinesteraser ³	6	Nevrologiske sykdommer (3) og gastrointestinale sykdommer (3)
Angiotensin II-antagonister og diuretika	5	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (3)
Penicilliner med utvidet spekter	5	Hud-og underhudssykdommer (7)
Taksaner	5	Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (7)
Andre immunsuppressiver	5	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (3)
Enzymer ⁴	4	Nevrologiske sykdommer (3) og generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (3)
Antiarytmika, klasse III	4	Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (2)
Betablokkere, selektive	4	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (3)
ACE-hemmere, usammensatte	4	Gastrointestinale sykdommer (6)
Nitrofuranderivater ⁵	4	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (6)
Propionsyrederivater ²	4	Gastrointestinale sykdommer (2)

¹ Ekskl. Heparin, ² Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, ³ Midler mot demens,

⁴ Antitrombotiske midler, ⁵ Antibakterielle midler til systemisk bruk.

Tabellen viser meldinger hvor kun ett enkelt legemiddel utgjør meldingen, og alle legemiddelgrupper med 4 eller flere meldinger er tatt med. Antall bivirkninger totalt er høyere enn antall bivirkningsmeldinger totalt fordi noen meldinger omfatter bivirkninger fra flere systemorganklasser. Tallene i parentes viser antall bivirkningsdiagnoser i den aktuelle systemorganklassen.

Tabell 9 Treff på NORGEP-Kriteriene i den nasjonale bivirkningsdatabasen, slik bivirkningsmeldingene er registrert for eldre ≥ 70 år i 2010

NORGEP-Kriterie	Beskrivelse	Antall treff i databasen	Alders-variasjon	Kvinne/Mann	Resultert i død Ja/Nei
1	Amitriptylin	0			
2	Doksepin	0			
3	Klomipramin	0			
4	Trimipramin	0			
5	Klorpromazin	0			
6	Klorprotiksen	0			
7	Levomepromazin	0			
8	Proklorperazin	0			
9	Diazepam	1	78	1/0	0/1
10	Nitrazepam	0			
11	Flunitrazepam	0			
12	Oksazepam > 30 mg/24 t	0			
13	Zopiklon > 7,5 mg/24 t	0			
14	Karisoprodol	0			
15	Dekstropropoksyfen	0			
16	Teofyllin	0			
17	Sotalol	0			
18	Deksklorfeniramin	0			
19	Prometazin	0			
20	Hydroksyzin	0			
21	Alimemazin	0			
22	Warfarin + NSAID	2	81-83	1/1	1/1
23	Warfarin + Ofloksacin eller ciprofloksacin	0			
24	Warfarin + Erytromycin eller Clarithromycin	0			
25	Warfarin + SSRI	0			
26	NSAID (eller koksib) + ACE-hemmer eller Angiotensin reseptor blokker	0			
27	NSAID + Diuretika	0			
28	NSAID + Glukokortikoid	2	72-90	1/1	0/2
29	NSAID + SSRI	0			
30	Erytromycin eller Klaritromycin + Statin	0			
31	ACE-hemmer + Kalium eller Kaliumsparende diuretika	0			
32	Fluoksetin eller Fluvoksamin + Trisykliske antidepressiva	0			
33	Betablokker + Kardioselektiv kalsiumantagonist	0			
34	Diltiazem + Lovastatin eller Simvastatin	0			
35	Erytromycin eller Klaritromycin + Karbamazepin	0			
36	Samtidig forskrivning av 3 eller flere legemidler av typen sentraltvirkende analgetika, antipsykotika, antidepressiva og/eller benzodiazepiner	1	78	1/0	0/1
Sum antall treff i databasen		6			

Litteraturhenvisninger

- (1) Sture Rognstad, Mette Brekke, Arne Fetveit, Olav Spigset, Torgeir Bruun Wyller, Jørund Straand. *The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients*. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2009; 27: 153-159.
- (2) http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____82298.aspx?filterBy=CopyToMedecs
- (3) *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*, 2010, s. 1445-1451.
- (4) http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____82302.aspx?filterBy=CopyToMedecs
- (5) *Bivirkningsrapport 2010*, seksjon for legemiddelovervåking, Statens legemiddelverk (<http://www.legemiddelverket.no>)
- (6) *RELIS Årsrapport 2010*
<http://www.relis.no/~media/RELIS/Innhold/Aarsrapporter/2010.ashx>
- (7) H.P.Rang, M.M.Dale, J.M.Ritter. *Pharmacology*. 4.utg. London, 2002, s.746-756.
- (8) Audun Øyri. *Norsk medisinsk ordbok*. 7.utg. Det norske samlaget, Oslo, 2003.
- (9) Steinar Hunskaar (red). *Allmennmedisin*. 2.utg. Gyldendal Norske Forlag AS, Oslo, 2003. 3.opplag, 2006.
- (10) *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*, 2010, s.1453-1668.
- (11) <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>
- (12) www.felleskatalogen.no
- (13) Just Ebbesen, Ingebjørg Buajordet, Jan Erikssen, Odd Brørs, Thor Hilberg, Helge Svaar, Leiv Sandvik. *Drug-related deaths in a department of internal medicine*. Arch Intern Med. 2001; 161: 2317-2323.
- (14) Bernard Bégaud, Karin Martin, Françoise Haramburu, Nicholas Moore. *Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France*. JAMA, 2002; 288(13): 1588
- (15) http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2011/En_interaksjon_er_en_bivirkning

Vedlegg 1 – NORGEP-kriteriene

Table I. Norwegian General Practice (NORGEP) explicit criteria (EC) for single drugs and drug dosages considered potentially pharmacological inappropriate for patients ≥ 70 years in general practice.

EC no.	NORGEP criteria	Comments*
1.	Amitriptyline	Tricyclic antidepressants: Anticholinergic effects, risk of impaired cognitive function ^{13,34} (EC 1–4)
2.	Doxepine	Tricyclic antidepressants are cardiotoxic (EC 1–4)
3.	Clomipramine	
4.	Trimipramine	
5.	Chlorpromazine	First-generation low potency antipsychotics: Anticholinergic effects, extrapyramidal effects (EC 5–8)
6.	Chlorprothixene	
7.	Levomepromazine	
8.	Prochlorperazine	Often prescribed for dizziness despite lack of documentation (EC 8)
9.	Diazepam	Long-acting benzodiazepines: Prolonged elimination half-life, risk of accumulation, muscular weakness, falls and fractures ^{21,23,24,30} (EC 9–11)
10.	Nitrazepam	
11.	Flunitrazepam	
12.	Oxazepam >30 mg/24 h	High doses of benzodiazepines and benzodiazepine-like agents: Risk of muscular weakness, falls and fractures ^{21,23,24,30} (EC 12–13)
13.	Zopiclone >7.5 mg/24 h	
14.	Carisoprodol	Centrally acting muscle relaxants: Anticholinergic effects, risk of addiction (EC 14)
15.	Dextropropoxyphene	Analgesics: More toxic than its comparators (EC 15)
16.	Theophylline	Pulmonary drugs: Risk of arrhythmias, No documented effect in COPD (EC 16)
17.	Sotalol	Cardiovascular drugs: Risk of arrhythmias, poor safety record (EC 17)
18.	Dexchlorfeniramine	First-generation antihistamines: Anticholinergic effects, prolonged sedation (EC 18–21)
19.	Promethazine	
20.	Hydroxyzine	
21.	Alimemazine (trimeprazine)	
22.	Warfarin + NSAID	Warfarin combinations: Increased risk of intestinal bleeding ¹⁹ (EC 22)
23.	Warfarin + ofloxacin or ciprofloxacin	Increased risk of bleeding due to inhibition of warfarin metabolism ^{16, 19} (EC 23–24)
24.	Warfarin + erythromycin or clarithromycin	
25.	Warfarin + SSRI	Increased risk of bleeding due to a direct platelet-inhibiting effect ¹⁶ (EC 25)
26.	NSAID (or coxib) + ACE inhibitor (or ARB)	NSAIDs combinations: Increased risk of renal failure ^{32,33} (EC 26)
27.	NSAID + diuretic	Reduced effect of diuretics ¹⁸ (EC 27)
28.	NSAID + glucocorticoid	Increased risk of intestinal bleeding. Risk of fluid retention ²⁷ (EC 28)
29.	NSAID + SSRI	Increased risk of gastrointestinal bleeding ^{15, 25} (EC 29)
30.	Erythromycin or clarithromycin + statin	Other combinations: Increased risk of adverse effects of statins, including rhabdomyolysis, due to inhibition of statin metabolism ^{17,26,29} . Highest risk for simvastatin and lovastatin (EC 30)
31.	ACE inhibitor + potassium or potassium-sparing diuretic	Increased risk of hyperkalemia ^{22,31} (EC 31)
32.	Fluoxetine or fluvoxamine + TCA	Increased risk of adverse effects of TCAs due to inhibition of TCA metabolism ²⁰ (EC 32)
33.	Beta blocker + cardioselective calcium antagonist	Increased risk of atrioventricular block and myocardial depression ¹⁴ (EC 33)
34.	Diltiazem + lovastatin or simvastatin	Increased risk of adverse effects of statins, including rhabdomyolysis, due to inhibition of statin metabolism ²⁶ (EC 34)
35.	Erythromycin or clarithromycin + carbamazepine	Increased risk of adverse effects of carbamazepine due to inhibition of its metabolism ²⁰ (EC 35)
36.	Concomitant prescription of three or more drugs within the groups centrally acting analgesics, antipsychotics, antidepressants and/or benzodiazepines	Increased risk of muscular weakness, falls, fractures and cognitive impairment ²⁴ (EC 36)

Notes: *Numbers in superscript refer to the reference list while numbers in parentheses refer to EC numbers for which the statement is valid.

Abbreviations: NSAID = non-steroid anti-inflammatory drug; ACE = angiotensin converting enzyme; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ARB = angiotensin receptor blocker.